

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 02-238357

(43) Date of publication of application : 20.09.1990

(51) Int.Cl.

G01N 29/24

G01N 29/02

(21) Application number : 01-060299

(71) Applicant : IGAKU SEIBUTSUGAKU
KENKYUSHO:KK

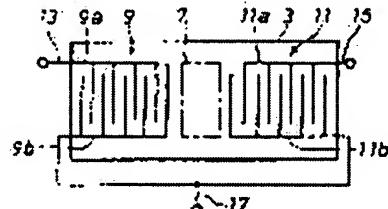
(22) Date of filing : 13.03.1989

(72) Inventor : SHIOKAWA SACHIKO
TSUKADA MAMORU

(54) SOLUTION SENSOR UTILIZING SURFACE ELASTIC WAVE AND METHOD FOR MEASURING SPECIFIED MATERIAL

(57) Abstract:

PURPOSE: To measure the concentration and the viscosity of a solution quickly by mainly generating a sliding surface wave having particle displacement in the orthogonal direction with respect to the propagating direction and which is in parallel with the propagating surface of a surface wave as a surface elastic wave that is generated with an input electrode.



CONSTITUTION: An input-side interdigital type transducer (IDT) 9 and an output-side IDT 11 are arranged with a measuring part 7 in-between on the surface of a piezoelectric crystal plate. A frequency-controlled signal is imparted to one electrode 9a through a signal input lead wire 13 in the IDT 9. Thus, a sliding surface wave can be generated especially in surface elastic waves. Therefore, the surface elastic wave is transmitted to the output IDT 11 through the measuring part 7. At this time, the difference in load effects for the measuring part 7 indicates the different effect for every frequency of the sliding surface wave. The difference in effects can be measured as the difference in oscillating frequencies. The change in state of solution to be measured which is in contact with the measuring part 7 can be measured.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A) 平2-238357

⑬ Int. Cl.
G 01 N 29/24
29/02識別記号
厅内整理番号
6928-2G
8707-2G

⑭ 公開 平成2年(1990)9月20日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全8頁)

⑮ 発明の名称 表面弹性波利用溶液センサ及び特定物質測定法

⑯ 特 願 平1-60299

⑰ 出 願 平1(1989)3月13日

特許法第30条第1項適用 昭和63年12月26日発行の日本工業新聞に掲載

⑱ 発明者 塩川 祥子 静岡県浜松市城北2-19-19A201

⑲ 発明者 塚田 譲 愛知県名古屋市中区丸の内3丁目5番10号 住友商事丸之内ビル5F 株式会社医学生物学研究所内

⑳ 出願人 株式会社医学生物学研究所 愛知県名古屋市緑区鳴海町字四本木16-3

㉑ 代理人 弁理士足立 勉 外2名

明細書

1 発明の名称

表面弹性波利用溶液センサ及び特定物質測定法

2 特許請求の範囲

1 圧電結晶上に設けられ、被測定溶液が直接または間接に接触する表面波伝搬面と、

表面波伝搬面の周囲の圧電結晶上に配置され逆圧電効果にて表面弹性波を発生させる入力電極と、表面波伝搬面の周囲の圧電結晶上に配置され表面弹性波を圧電効果により電気信号として受信する出力電極と、

からなり、入力電極により発生される表面弹性波として、表面波伝搬面に平行でかつ伝搬方向に直角な方向に粒子変位を持つ、すべり表面波を主として発生することを特徴とする表面弹性波利用溶液センサ。

2 表面波伝搬面に特定物質と特異的に反応する物質を直接または間接的に結合した第1請求項の表面弹性波利用溶液センサの表面波伝搬面に被測定溶液を注入して、このセンサの発振周波数の

変化を観察することにより、被測定溶液中の特定物質の反応性あるいは定量を行う特定物質測定法

3 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は、表面弹性波利用溶液センサ及びこのセンサを用いた特定物質測定法に関する。

【従来の技術】

従来、溶液の粘度や溶液中の溶質の濃度、液体の密度を測定する装置としては、回転粘度計や浮力に基づく密度計等が用いられていた。これらの測定装置はある程度の量が必要であり、微量の溶液の粘度や密度を測定するのには不適であった。

また、生理活性物質の反応性やその定量を実施する場合も、従来は、酵素免疫測定法が用いられてきたが、被測定物質が直接関与する抗原抗体反応以外にも反応処理が必要となり極めて長時間の処理操作の後、初めて測定可能であった。

従って測定自動化が困難であり自動化しても複数の前処理を実施してから測定しなくてはならぬため、全体として大型の測定装置とならざるを

得ない。

[発明が解決しようとする課題]

この問題を解決するものとして、圧電結晶の表面弹性波発振周波数が圧電結晶表面に付着する物質の質量・密度に応じて変化する現象を利用することにより、溶液粘度・密度あるいは、生理活性物質の反応を、迅速に直接的に検出する手段が考えられる。

しかし、通常の表面弹性波では、圧電結晶を溶液に接触させると、その主な振動である伝搬面に垂直な振動のエネルギーが溶液中に放出されてしまい、発振が不可能となり、発振周波数の測定ができなかった。従って、直接的に溶液の粘度や濃度等を測定することは出来なかつた。

また生理活性物質を圧電結晶表面に結合させて測定する場合、一旦乾燥させてから測定しなくてはならず、やはり労力も時間もかかるものとなる。更に乾燥による測定対象の変質や乾燥程度による水分量の影響などから測定値が不正確なものとなるおそれがあった。

液センサにある。

第2発明の要旨とするところは

表面波伝搬面に特定物質と特異的に反応する物質を直接または間接的に結合した第1請求項の表面弹性波利用溶液センサの表面波伝搬面に被測定溶液を注入して、このセンサの発振周波数の変化を観察することにより、被測定溶液中の特定物質の反応性あるいは定量を行う特定物質測定法がある。

【作用】

第1発明は、入力電極が、表面弹性波として、表面波伝搬面に平行でかつ伝搬方向に直角な方向に粒子変位を持つすべり表面波を、主として発生する。すべり表面波は、表面波伝搬面に直角な振動ではないため、溶液が接触する表面波伝搬面を伝送されても減衰しにくい。第13図に実測値で示すごとく、空気中(a)では表面波伝搬面に垂直な振動のレーリー波Lwは、すべり表面波Swと同様に消失しないが、レーリー波Lwは水中(b)では消失し、すべり表面波Swの方はほとん

[目的]

本発明は、表面弹性波利用溶液センサに、いわゆるすべり表面波を主として発生させることにより、溶液中でも発振を可能とさせ、発振周波数の値から溶液の粘度や濃度、及び抗原抗体といった特定物質の反応性あるいは定量を、迅速にかつ直接的に検出することを目的とする。

[課題を解決するための手段]

第1発明の要旨とするところは、
圧電結晶上に設けられ、被測定溶液が直接または間接に接触する表面波伝搬面と、
表面波伝搬面の周囲の圧電結晶上に配置され逆圧電効果にて表面弹性波を発生させる入力電極と、
表面波伝搬面の周囲の圧電結晶上に配置され表面弹性波を逆圧電効果により電気信号として受信する出力電極と、
からなり、入力電極により発生される表面弹性波として、表面波伝搬面に平行でかつ伝搬方向に直角な方向に粒子変位を持つ、すべり表面波を主として発生することを特徴とする表面弹性波利用溶

どdB損失を受けていない。

このため、出力電極は十分な強度ですべり表面波を受信することができる。従って、第1発明の表面弹性波利用溶液センサセンサを発振回路に組み込めば、発振が可能となり、表面波伝搬面に接触している溶液や結合物質の質量・粘性をその負荷効果により発振周波数に反映させることができるもの。

第2発明は、この表面弹性波利用溶液センサの表面波伝搬面に特定物質と特異的に反応する物質を直接または間接的に結合している。このため、この物質に対して特定物質が結合するとその負荷効果により、発振周波数が変化する。この変化を観察すれば特定物質の反応性あるいは定量が可能となる。

【実施例】

次に実施例について説明する。第1図は第1発明の第1実施例の表面弹性波利用溶液センサ1の構成を示すものである。この溶液センサ1は主に圧電結晶板3とその周囲に一体成形されているブ

ラスチック（シリコンゴム等）製のケーシング5とから形成されている。溶液センサ1の測定部7は直接、圧電結晶板3の表面が外部に露出されている。

また圧電結晶板3の表面には第3図に示すごとく測定部7を挟んで入力側インターデジタル型トランステューサー9と出力側インターデジタル型トランステューサー11とが配置されている。この各インターデジタル型トランステューサー（以下IDTと略す。）9, 11はケーシング5に覆われているので外部には露出していない。各IDT9, 11は歯状の電極9a, 9b, 11a, 11bの組合せから構成されている。入力側IDT9の一方の電極9aはリード線13を介して電圧信号の入力を受け、逆圧電効果にて圧電結晶板3に表面弹性波を発生させる。出力側IDT11の一方の電極11aは圧電効果により発生した電圧信号をリード線15を介して出力する。各IDT9, 11の内他の方の電極9b, 11bはリード線17を介して接地されている。

波利用溶液センサ21を構成することもできる。圧電結晶板23、ケーシング25、測定部27、IDT29, 31及びリード線33, 35, 37は、程度や位置の差はあるが、すべて第1図の実施例と同一の機能を果たす。従って第1図の説明をもって、この説明に代える。

測定例

第4図に示すごとく、上記表面弹性波利用溶液センサ21を用いて、グリセリン水溶液の濃度測定を実施した。用いる溶液センサ21の測定部27は10mm×6mmとし、ケーシング25はシリコンゴムとした。また圧電結晶板23は、LiTaO₃, 36°回転Y板でX伝搬モードのものを用いた。IDT29, 31は交差幅2mm、対数20、伝搬距離10mmとした。交差幅とは歯状電極の歯の並んでいる部分の長さであり、対数とはその歯の対の数である。また中心周波数は51.1MHzのデジタル信号、IDT29, 31は圧電結晶23上にCrを第1層として蒸着し、更にその上に第2層としてAuを蒸着したものである。

圧電結晶板3は、表面弹性波の内、すべり表面波を主として発生させよう構成されている。このような圧電結晶板自身は一般的に知られている。例えば、①LiTaO₃, 36°回転Y板でX伝搬モードの圧電結晶板、②XカットLiTaO₃, 150°伝搬モードの圧電結晶板といったものが用いられる。

このような構成で、入力側IDT9から、信号入力リード線13を介して一方の電極9aに制御された周波数の電圧信号を与えることにより、表面弹性波の内、特にすべり表面波を主として発生させることができ。従って、測定部7が液体に接触していても、その測定部7を介して出力側IDT11に表面弹性波を伝達させることができる。このとき測定部7に対する負荷効果の違いがすべり表面波の周波数毎に異なった影響を示す。この影響の違いを例えば、発振する周波数ピークの違いとして測定することができ、測定部7が接触している被測定溶液の状態の変化を測定できる。

尚、他の形状として第2図のごとくに表面弹性

また伝搬面、即ち測定部27も同様にCrとAuとで被覆されて防食処理がなされている。

測定系の構成は、2つの表面弹性波利用溶液センサ21R, 21Sが用意され、出力側IDT31からの出力を受けて増幅し再度入力側IDT29に返すアンプ41, 43を備える2つの発振系と、各発振系からの周波数の出力差をとる差動出力回路45と、周波数カウンタ47と、を備えている。差動出力回路45及び周波数カウンタ47からの信号はデータ処理系としてのコンピュータ49に入力されて、所定の演算処理の後、表示及び記憶がなされる。一方の表面弹性波利用溶液センサ21Rは温度補償用であり、ポリエチレン被膜51で覆われており、ポリエチレン被膜51内部は水で満たされている。他方の表面弹性波利用溶液センサ21Sは測定用であり、直接、資料容器53内のグリセリン溶液55に浸されている。

この様な構成にて、アンプ41, 43の出力により発振系が発振すると、コンピュータ49は温度補償側の出力を差し引いた測定側の出力を、差

動出力回路45から入力し、その出力値を表示あるいは記憶する。この出力値を0, 40, 60, 70, 80重量%の各グリセリン水溶液毎に測定した。その測定データをラグランジェ補間して濃度校正曲線を作成した。その結果を第5図の点線に示す。

これに対し、別個に20, 40, 50, 60, 70, 75, 80重量%のグリセリン水溶液について3回測定した。その結果を第5図のグラフ上に示す。図からも判るように本装置による測定は極めて精度が良いことが判る。

尚、従来のセンサを用いた測定システムでは、測定そのものが液体中では不可能である。

第6図は同装置により、グリセリン水溶液及びサッカロース水溶液の濃度、温度を変化させた際の発振周波数変化を表し、横軸は温度を粘性換算しその平方根をとっている。これによりセンサ21の発振周波数変化は粘性変化に依存していることが判る。粘性 $1 \text{ (mPa \cdot s)}^{1/2}$ あたり、約2KHzの発振周波数変化があることが判る。

尚、單にセンサ21を1つとして、グリセリン、サッカロース、ブドウ糖及びペーパーの水溶液について測定した場合の、発振周波数変化を第8図に示す。ペーパー水溶液は實際には紙を水中に分散した分散液であるが、通常の水溶液と同様に混合比に依存した発振周波数の変化を測定できた。

尚、測定部7, 27は、直接、圧電結晶表面が露出していてもよく、前述のごとく防食用金属で被覆してもよい。また、測定感度を向上させるために、被測定溶液に対して親和性の高い物質で被覆しておいてもよい。

次に第2発明の一実施例について説明する。ここで用いられる測定装置61は第9図に示すことくである。圧電結晶板63の表面には矩形の測定部65を挟んで4つのIDT67, 69, 71, 73が設けられている。IDT67, 69, 71, 73と圧電結晶板63とは測定部65のみを露出して、透明な絶縁樹脂74で覆われている。圧電結晶板は主にすべり表面波を発生するように構成されているので、各発振系のアンプ75, 77の

本測定装置ではデータ処理精度が300Hzであるので、0.15(mPa · s) $^{1/2}$ の精度レベル、即ちグリセリン濃度で0.5~5重量%の精度で測定することが可能である。また本装置での粘性の測定限界は約500(mPa · s) $^{1/2}$ である。これは20dBアンプ使用時で35°Cの100%グリセリンの粘度に該当する。

第7図はセンサ21Rをポリエチレンで覆わずに、2つのセンサ21R, 21Sを全く同一の条件に置いた場合の発振周波数差を測定したものである。実線は水中での差動出力値を示し、三角マークはセンサ21Sの単独の出力値を示し、更に0, 60, 80重量%のグリセリン溶液中の差動出力値も「0」、「6」、「8」の数字で同時に示す。図から判るように温度的にも濃度的にも差動出力は安定しており、ポリエチレンを用いた温度補償が有効であることが判る。勿論、温度補償をコンピュータ49の演算により実施すれば参照用のセンサ21Rを用いなくとも、測定用センサ21Sのみでも良い。

作用により、入力側IDT67, 71が出力側IDT69, 73に向けてすべり表面波が出力され発振可能となっている。各発振系の発振信号はバンドパスフィルタ79, 81により所定の範囲の周波数域のみが差動出力回路83に出力され、その周波数差を示す信号がコンピュータ85に読み込まれて、演算処理がなされ、結果がCRTやプリンタに出力されるように構成されている。

本構成の内、圧電結晶板63とIDT67, 69, 71, 73とからなる部分が、第1発明の表面弹性波利用溶液センサを2つ並べたものに該当する。このセンサの発振周波数特性は第12図に示すことくであるが、バンドパスフィルタ79, 81は、この内、最大ピークPの周波数51MHz前後を通過させている。

矩形の測定部65は測定領域65Sと参照領域65Rとに分かれている。IDT67, 69が測定領域65Sにすべり表面波を生じさせ、測定領域65Sでの被測定物の負荷特性を測定している。またIDT71, 73が参照領域65Rにすべり

表面波を生じさせ、参照領域65Rでの参照負荷特性を測定している。

この装置を用いて、第2発明の一実施例としての蛋白質を特定物質として検出する測定を説明する。

まず測定領域65Sに、検出する蛋白質に対する抗体を感作しておく。直接、圧電結晶板63の表面あるいはその防食被覆上に抗体を含むバッファ溶液を塗布して物理吸着により感作させてもよいが、例えば測定部65の全面に、抗体が結合しやすいグルタルアルデヒドを塗布しておき、測定領域65Sのみに抗体を含むバッファ溶液を塗布して、間接的に抗体を感作してもよい。

次に測定部65全体に、抗原を含む溶液を滴下する。このことにより抗原抗体反応が生じ、測定領域65Sの発振周波数が変化する。このセンサ61の発振周波数の変化を観察することにより、被測定溶液中の生理活性物質の反応性あるいは定量が可能となる。

具体的に、抗ヒトα-フェトプロテインを抗体

10～25分程度で濃度を決定することが可能となる。

第11図に示すごとく、反応から所定時間後の結合状態は、抗原（5角形で示す）の濃度が低い場合は、抗体（Y形で示す）との結合数も少なく、質量による発振周波数に及ぼす負荷効果は小さいが、濃度が中、高となるに応じて当然に、所定時間内に抗体に結合する抗原数も多くなり質量による負荷効果が増すことになる。

また、高い発振周波数の信号を検出に用いるほど、負荷効果は顕著に現れ、上記直線は急勾配となる。従って、アンプ75、77やバンドパスフィルタ79、81を調節して検出される発振周波数を高く設定すれば、一層明確に早期に抗原の濃度が判明する。例えば5分で濃度を決定することも可能である。従って、病院などの血液検査の当日の診断にも、その結果を反映させることができ、迅速適切な医療に貢献できる。更に測定は表面弹性波利用溶液センサに液体を滴下するだけよいので、特別な知識や技術を要せず、精度の高

として測定領域65Sに感作させ、ヒトα-フェトプロテインの濃度が40mg/dlである血清を30μl滴下した場合の経時測定結果を第10図に示す。血清の滴下以後、次第に発振周波数が上昇していくのが判る。即ち、抗原抗体反応が進行するのに応じて、その質量効果により発振周波数が上昇していくことになる。

この測定結果を分析すると、次第に質量効果が大きくなっていることから、血清中の抗ヒトα-フェトプロテインの抗原の存在が判明する。また反応開始から所定時間後の発振周波数変化と濃度との関係を表す校正曲線を予め求めておけば、所定時間後にヒトα-フェトプロテインの濃度を決定することが出来る。

尚、第10図の発振周波数の変化を表す直線は抗原の濃度が高いほど勾配が大きくなる。従って、反応初期においても、その勾配を求めることにより、抗原の濃度を決定することが出来る。例えば従来の酵素免疫測定法では一回の測定に平均3時間が必要であったが、本実施例の方法によれば

い測定値が簡単に得られる。

また本測定方法によれば、従来の酵素免疫測定法が最終的な抗原濃度のみを検出したのと異なり、時間経過による抗原抗体反応の過程も判り、各種の抗原抗体反応のメカニズムの解明にも役立つ。

上記実施例は抗体を測定領域65Sに固定させていたが、抗原を測定領域65Sに固定させて抗体を含む溶液を滴下するようにしてもよい。また抗原抗体以外に、特異的に特定の物質と反応するものとして、アセチルコリンレセプターとアセチルコリンとの特異反応、cDNAと特定のDNAとの特異反応あるいは酵素と特定の基質との特異反応等があるが、これらもいずれか一方を測定領域65Sに固定されれば、反応性を測定したりまたは自己もしくは相手方を定量できる。

【発明の効果】

第1発明の表面弹性波利用溶液センサは、出力電極が、表面弹性波として、表面波伝搬面に平行でかつ伝搬方向に直角な方向に粒子変位を持つ、すべり表面波を主として発生する。従って液体中

でも振動が減衰しにくいので、その表面に接触・結合する物質の粘度や密度あるいは質量をその負荷効果により周波数に反映でき、かつその周波数の検出が可能となる。このため、直接的にかつ迅速に溶液の濃度・粘度を測定できる。

第2発明の特定物質測定法は、表面弹性波利用溶液センサの表面波伝搬面に特定物質と特異的に反応する物質を直接または間接的に結合させているので、この物質に対して結合する特定物質の負荷効果により、発振周波数が変化する。従ってその発振周波数変化を測定するだけで、直接的にかつ迅速に特定物質の定量が可能となる。更にリアルタイムに反応の時間的経過も追跡できるので、反応性やそのメカニズムの判明にも役立つ。

4 図面の簡単な説明

第1図は第1発明一実施例の表面弹性波利用溶液センサの全体構成図。第2図は外形の異なる実施例の全体構成図。第3図は要部説明図。第4図は表面弹性波利用溶液センサを利用した測定システム図。第5図はグリセリン水溶液の濃度校正曲

線と実測データとの比較グラフ、第6図は粘度と発振周波数変化との関係を示すグラフ、第7図は温度補償の有効性を示すグラフ、第8図は単一の表面弹性波利用溶液センサにより各種水溶液を測定したグラフ、第9図は第2発明の特定物質測定法に用いられる表面弹性波利用溶液センサシステムの構成図。第10図は抗ヒトα-フェトプロテインとヒトα-フェトプロテインとの反応測定経過を示すグラフ、第11図は濃度により抗原抗体反応の状態が異なることの説明図。第12図は表面弹性波利用溶液センサの発振周波数特性を示すグラフ、第13図は空気中と水中とでレーリー波とすべり表面波との損失の違いを表すグラフである。

1. 21. 21R. 21S

…表面弹性波利用溶液センサ

3. 23. 63 …圧電結晶板

7. 27. 65 …測定部（表面波伝搬面）

9. 29. 67. 71 …入力側インターデジタル

型トランステューサー（入力電極）

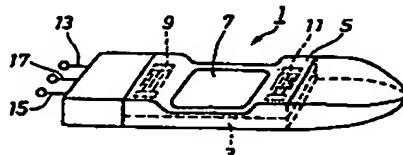
11. 31. 69. 73 …出力側インターデジタル型トランステューサー（出力電極）

45. 83 …差動出力回路

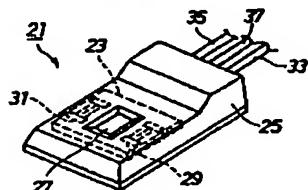
41. 43. 75. 77 …アンプ

代理人 弁理士 足立 効

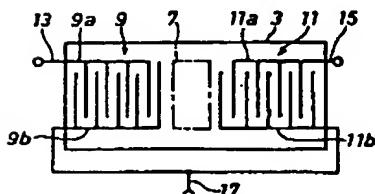
第1図



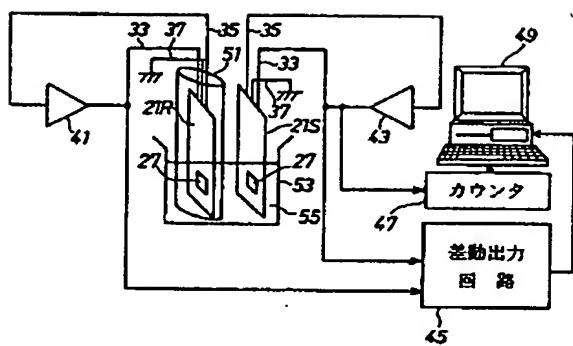
第2図



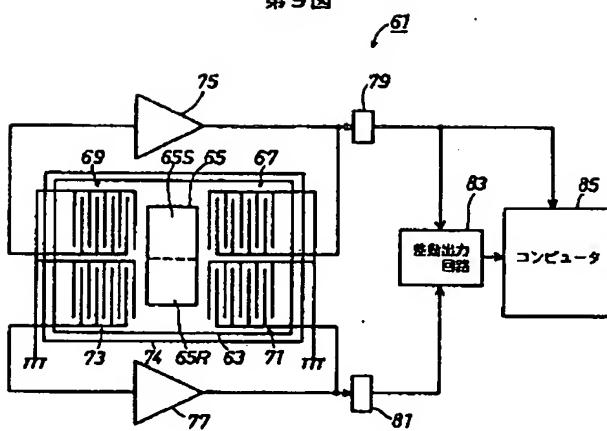
第3図



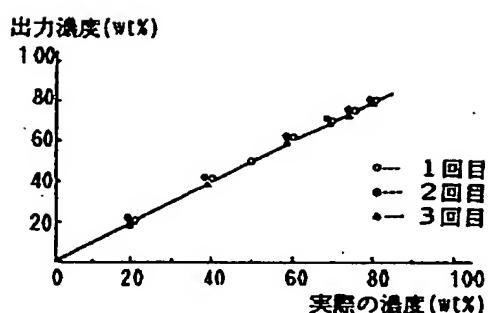
第4図



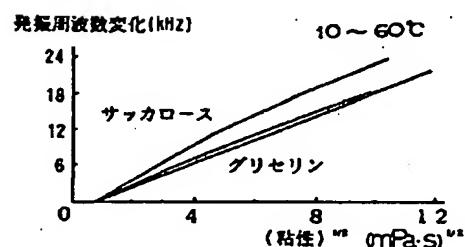
第9図



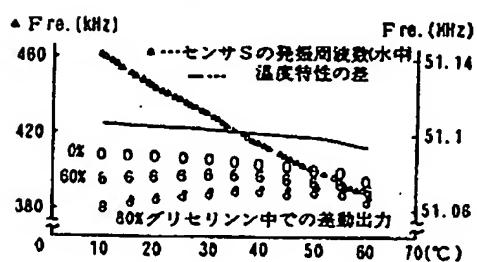
第5図



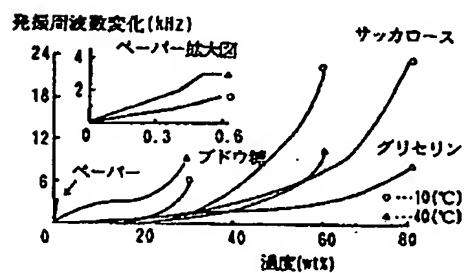
第6図



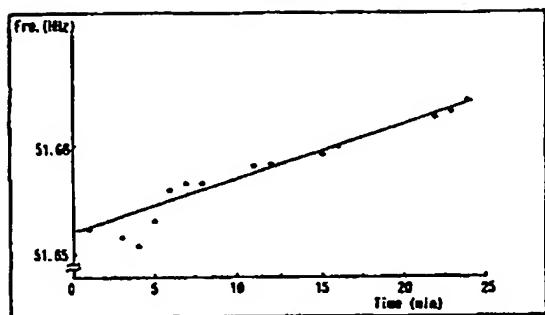
第7図



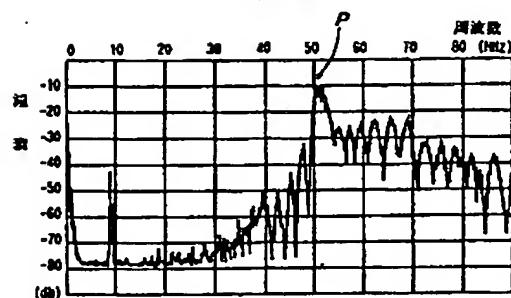
第8図



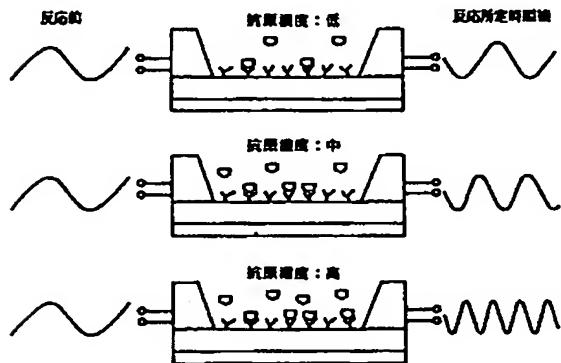
第10図



第12図



第11図



第13図

